Aus der Königlichen Medizinischen Universitätsklinik zu Göttingen.

Ueber die klinische Bedeutung des Ionengleichgewichts im Stoffwechsel.

ACAD
LUGD. BAT
BIBL.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

in der

Medizin, Chirurgie und Geburtshülfe

der

Hohen Medizinischen Fakultät der Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

Hugo Levy

Medizinal-Praktikant aus Driburg i. W.

Göttingen 1914

Buchdruckerei des Göttinger Tageblatt.

Der medizinischen Fakultät der Universität Göttingen
vorgelegt am 28. Juli 1913.

Referent: Geheimer Medizinalrat Prof. Dr. Hirsch.

Die Drucklegung ist seitens der Fakultät genehmigt.

Ueber die klinische Bedeutung des Ionengleichgewichts im Stoffwechsel.

Die Sekrete und Exkrete dienen dem Körper dazu, die für den Ablauf der Lebensfunktionen geeignete Zusammensetzung zu erhalten. Nieren, Magen, Darmdrüsen, Haut und Lunge teilen sich in diese Aufgabe. Die Hauptfunktion, den Körpersäften die Neutralität zu bewahren, erfüllen die Nieren durch Bereitung des Harns.

Der Harn ist eine wässerige Flüssigkeit, die Elektrolyte und Anelektrolyte in Lösung enthält. Die Anelektrolyte kommen hier nicht in Betracht. An Elektrolyten enthält der Harn:

Kationen: Na^+, K^+, NH^+, Ca^{++}, Mg^{++}, H^+

Anionen: Cl', H_2PO_4'', HPO_4', SO_4'', CO_3'', CHO_3', OH'

Der Harn des Menschen ist bei gemischter Ernährung und normaler Nierenfunktion sauer. Diese Reaktion ist bedingt durch freie H-Ionen. Die Säuren (Anionen), die in Betracht kommen, sind von verschiedener Stärke (Dissociationskonstante) SO_4'' und Cl' sind fast ganz dissociiert, so daß ihre Ausscheidung als Säure zu einer Konzentration an H-Ionen führen müßte, die im Harn tatsächlich nicht vorkommt. Daß der Organismus jedoch imstande ist, Sekrete von stark sauerer Reaktion zu liefern, lehrt das Verhalten der Magendrüsen und das Vorkommen von Schwefelsäure bei der großen Faßschnecke (dolium Galea — Johannes Müller 1854, Messina). Aber die Niere vermag das nicht. Die maximale Konzentration an H-Ionen im Harn beträgt $1 . 10^{-5}$.

Wenn nun die starken Säuren nicht als solche eliminiert werden, so als Salze, d. h. bei der Sekretion von SO_4'' verliert der Körper zwei Kationen, bei der von Cl' ein Kation.

Für die Bilanz des Cl'-Ions ist wichtig, daß organisch gebundenes Cl' in der Nahrung nicht vorkommt und im Stoffwechsel keine Rolle spielt, sondern, daß das Cl' als Salz, d. h. mit der äquivalenten Base (Kation), im Körper vorhanden ist.

Anders ist es beim Sulfat, Phosphat, Urat und bei organischen Säuren. Diese Anionen entstehen im Organismus durch Oxydation des Eiweißschwefels, durch Abspaltung der Phosphorsäure aus der Nukleinsäure, durch Oxydation des Purins und durch Bildung organischer Säuren (Milchsäure u. a.). Sie erfordern äquivalente Mengen von Kationen, da stets eine gleiche Anzahl von positiven und negativen Valenzen vorhanden sein muß. Von den Kationen, die der Körper zu diesem Zweck bilden kann, entsteht das H-Ion durch dieselben Prozesse, durch welche die erwähnten Aionen gebildet werden, NH_3 (in wässeriger Lösung NH_4^+) durch Desaminierung der Aminosäuren.

Das Ionengleichgewicht wird in diesem Sinne aufrecht erhalten durch die Ausscheidungen. Und zwar ist eine Regulation nötig wegen der besprochenen Bildung von Anionen. Es ist aber nicht gleichgültig für den Organismus, mit was für Kationen diese ausgeschieden werden. Das Sulfation (SO_4^+) braucht zwei Kationen, mit denen es im Blut kreist und im Harn ausgeschieden wird. Da nun eine saure Reaktion von der Stärke nicht möglich ist, kann es nicht zwei H-Ionen mitnehmen, es entreißt dem Körper zwei Alkali-Ionen. Die Ausscheidung von H-Ionen ist

aber beim Fleischfresser und Omnivoren nötig, um die neutrale Reaktion im Körper aufrecht zu erhalten. Je schwächer nun eine Säure ist, je geringer ihre Dissociation ist, um so mehr H-Ionen kann sie binden und auf diese Weise dem Körper mehr Alkali-Ionen erhalten. Eine solche Rolle spielt die Phosphorsäure. Sie ist im Blut fast ausschließlich als $Na_2 HPO_4$ vorhanden. Durch die Tätigkeit der Niere geht in den Harn das saure Salz, $Na\ H_2\ PO_4$ über, das im Harn dissociiert und so zu seiner sauren Reaktion hauptsächlich beiträgt. Auf diese Weise erhält die Acidität des Harns dem Organismus einen Teil Alkali (Pro Mol $NaH_2\ PO_4$ ein Mol Na). Ferner erspart die Harnsäure als schwache Säure dem Körper Alkali nach demselben Modus. Hat infolgedessen der Harn eine saure Reaktion bekommen, so schützt er dadurch weiter den Alkalibestand des Körpers, weil in dem sauren Harn kein $NaHCO_3$ übergehen kann und die Kohlensäure, die durch die Lungen ausgeschieden wird, dem Körper quantitativ Kationen spart.

Es ist nach dem Vorangegangenen klar, daß die Bildung von H^+ und NH_4^+ abhängig ist sowohl von der Menge als auch von der Art des eingeführten Eiweiß. Denn jemehr Eiweiß eingeführt wird, umsomehr Anionen entstehen bei dem Abbau und umsomehr Kationen müssen gebildet werden. Soweit nun schwache Säuren — Phosphat — in Betracht kommen, können H-Ionen teilweise die freien Valenzen ausfüllen. Handelt es sich aber um S-reiches Eiweiß, d. h. werden bei der Oxydation viel Sulfationen gebildet, so muß, wie erwähnt, Alkali an deren Stelle treten. Um sich vor diesem Verlust zu schützen, bildet der Körper NH_4^+ und zwar umsomehr, jemehr Säuren gebildet werden, so daß man gewohnt ist, die Amoniakausscheidung als Maßstab für den Grad der Säurebildung anzusehen.

Man könnte also bei der Azidose, bei der man stets versucht hat durch Mengen von Alkali die Schwefelsäure zu sättigen, deren Bildung einschränken. Und das geschieht durch möglichst cystinarmes Eiweiß (Gelatine).

Es ist ferner eine Regulation nötig wegen der beträchtlichen Ionenverschiebungen, die durch die Drüsen hervorgerufen werden, die Sekrete von differenter Reaktion erzeugen. Die Magendrüsen haben in hohem Maße die Fähigkeit, H-Ionen zu bilden. Unter normalen Verhältnissen können sich im Magen z. B. nach größeren Mahlzeiten sehr viel Wasserstoffionen ansammeln. Da man sich die Säurebildung durch den Magen nur so erklären kann, daß das Wasser auf unbekannte und vorläufig rätselhafte Weise dissociiert, so müssen die äquivalenten Mengen freiwerdender OH-Ionen, die ins Blut gelangen, zur Erhaltung der Neutralität der Säfte entfernt werden, und das geschieht zum Teil durch die Nieren, die dann einen alkalischen Harn liefern.

Besonders stark findet sich die Ionenverschiebung bei der Hyperchlorhydrie, bei der große Mengen von Salzsäure in den Magen ausgeschieden werden. Ferner übernehmen die Nieren die Hydroxylionen-Ausscheidung bei langdauerndem salzsauren Erbrechen, weil dadurch dem Organismus große Mengen Säure verloren gehen. Kommt es dagegen zu konstantem Erbrechen bei Anacidität, so muß die Niere stark sauren Harn secernieren. Man kann also nicht nur sagen, daß die Harnreaktion das Spiegelbild der bei der Magenverdauung auftretenden Reaktionsänderung ist, man kann dies Phänomen auch klinisch-diagnostisch verwenden. Wird z. B. bei andauerndem Erbrechen saurer Harn entleert, so kann man mit Wahrscheinlichkeit auf eine Anacidität des Magens schließen.

Wie dominierend das allgemeine Ionengleichgewicht sich im Stoffwechsel geltend macht, zeigt folgender Versuch an Pflanzen (Benecke).

Im Gegensatz zum menschlichen Organismus, der beim Abbau der Eiweißsubstanzen Anionen frei werden läßt, die der Bildung von Kationen bedürfen, setzt die Pflanze beim Aufbau ihrer Stickstoffverbindungen aus salpetersauren Salzen Kationen in Freiheit, die zur Neutralisation das Vorhandensein von Anionen nötig machen.

Das Vorkommen von Kalzium-Oxalaten bei vielen Pflanzen hatte schon Schleiden vermuten lassen, daß die Oxalsäure der Neutralisation basischer Aequivalente diene.

Tatsächlich ist es Benecke[1]) gelungen, beim Mais die Bildung von Kalkoxalatcrystallen zu unterdrücken, wenn er die Pflanze zwang, ihren Stickstoffbedarf aus Ammonsalzen zu decken, bei deren Verarbeitung Säuren frei werden. Dagegen traten bei Ernährung mit Nitraten unter gleicher Zusammensetzung der übrigen Nährlösung reichlich Kalkoxalate auf, weil infolge der Reduktion des Stickstoffs zur Weiterverarbeitung der Salpetersäure Basen frei werden, die durch Oxalsäure neutralisiert werden müssen.

Eine Störung in dem Ausscheidungsmechanismus durch Aenderung der Nierenfunktion finden wir bei der Phosphaturie, der Entleerung eines alkalischen Harns bei einer Nahrung, bei der Normale einen sauren Harn haben.

Nach Minkowski[2]) ist die Phosphaturie eine Sekretionsneurose, nach Lichtwitz[3]) besteht sie in einer Störung der Partialfunktion der Wasserstoffionen-Konzentrierung.

Sendtner[4]) fand Vermehrung der Kalkausscheidungen im Harn; Soetbeer[5]) fand im Harn eines phosphaturischen Kindes 0,3284 CaO, im Harn des bei gleicher Diät untersuchten gesunden Kindes 0,113. Die Phosphormengen waren bei beiden gleich. Das Verhältnis $CaO : P_2O_5$ war beim kranken Kind 1:4, beim gesunden 1:12. Der Kot des phosphaturischen Kindes war entsprechend kalkärmer.

Auch Tobler[6]) fand im Harn von phosphaturischen Kindern den Kalk vermehrt und die Ausscheidung von Phosphorsäure unverändert. Diese Befunde führen zwar die Untersucher zum Teil zu Folgerungen, die sich nicht aufrecht erhalten lassen, lassen sich aber, wie Lichtwitz[3]) gezeigt hat, zwanglos durch eine Sekretionsstörung nach dem Prinzip des allgemeinen Ionengleichgewichts erklären. Bei der andauernden Sekretion eines alkalischen Harns erleidet der Mensch einen Alkaliverlust. Denn ihm werden nicht, wie dem Pflanzenfresser, dem durch pflanzensaure Alkalien, die zu Alkalikarbonaten verbrannt werden, Kationen im Ueberschuß zugeführt. Dieser Verlust läßt sich ungefähr abschätzen. Nach Henderson[7]) entspricht die Menge Natronlauge, die man einem Harn zusetzen muß, um die Reaktion des Blutes zu erreichen, dem Alkali, das durch die saure Reaktion des Harns dem Körper gespart wird. Eine Lösung von Mononatriumphosphat, die 1,5 g P (ungefähr die tägliche Ausscheidung von P im Harn) in 1500 ccm enthält, braucht mit Neutralrot als Indikator nach der Hendersonschen Methode titriert 750 ccm n/10 Na OH = 1,74 Na. Wenn also im Blute nur $Na_2 HPO_4$ und im Harn nur $Na H_2 PO_4$ vorhanden wäre, würde dem Körper eine diesem Werte äquivalente Menge Alkali erspart. Geht nun auch die Sekretion nicht so quantitativ vor sich, so spart doch auch bei saurer Reaktion die Harnsäure dem Organismus Alkali, da sie eine schwache Säure ist. In den alkalischen Harn geht außerdem noch kohlensaures Alkali über.

Ist nun die Niere in der Konzentrierung der H-Ionen gestört, so muß sich ein gesteigerter Bedarf an anderen Kationen geltend machen. Dafür kommt zunächst der Kalk in Betracht. Denn bei der Ausscheidung durch die Nieren als zweifach saures Salz ($Ca [H_2 PO_4]_2$) nimmt ein Ca 2 Phosphormoleküle mit, als einfach saures Salz ($Ca [H_2 PO_4]_2$) ein Ca ein Phosphormolekül, dagegen im tertiären Phosphat des Kotes, $Ca_3 (PO_4)_2$ kommen auf drei Ca nur zwei Phosphormoleküle. Die Ausscheidung des Kalks durch Nieren und Darm muß sich also zugunsten der Nieren verschieben, und das haben ja auch die Befunde von Sendtner, Soetbeer und Tobler gezeigt. Durch diese Umkehr des Sekretionsverhältnisses wird der Alkalibestand des Körpers, der durch die konstante Ausscheidung des alkalischen Harns gefährdet wird, geschützt. Es ist aber auch möglich, daß der Körper durch vermehrte Amoniakbildung ebenso wie bei der Azidose seinen Alkalibestand zu schützen sucht. Moraczewski[8]) hat bei Phosphaturikern gesteigerte NH_4 Ausscheidung beobachtet. Nur sind die Befunde nicht einwandfrei, weil in den von ihm untersuchten Fällen Erscheinungen von Cystitis vorhanden waren. Aber auch in den Untersuchungen, die Lichtwitz[3]) an Phosphaturikern, die frei von Cystitis waren, angestellt hat.

zeigt sich gelegentlich eine Erhöhung des Ammoniak-Stickstoff-Quotienten. Ich führe die Versuche an Tagesmengen sowohl wie auch an einzelnen Harnportionen an.

1. Pat. W.

Harnmenge	Ges. N.	$NH_3=N$	$\frac{NH_3=N}{N}\cdot 100$	Harnreaktion
16.10	11.58	0.668	5.77	alkalisch
21.40	16.50	0.643	3.89	„

2. Pat.

Alkalischer Harn mit sehr reichlichem Sediment von Tripelphosphaten. Entzündliche Erscheinungen von seiten der Harnorgane sind nicht vorhanden. Der Harn wird in Chloroform aufgefangen.

Harnmenge ccm	Ges.-N.	$NH_3=N$	$\frac{NH_3=N}{N}\cdot 100$
960	7.14	1.200	16.80
660	6.20	0.666	10.74

3. Pat. K.

Harnmenge	Ges.-N.	$NH_3=N$	$\frac{NH_3=N}{N}\cdot 100$	Reaktion	Titr. Acid.
1010	9.60	0.394	4.10	gegen Lakmus alkal.	+ 16.3

4. Einzelne Harnportionen von für Phosphaturie typischen Beschaffenheit.

	% Ges.-N.	% $NH_3=N$	$\frac{NH_3=N}{N}\cdot 100$
a.	0.693	0.1103	15.91
b.	0.888	0.0338	3.80
c.	0.702	0.0157	2.23
d.	0.651	0.0232	3.57
e.	0.2958	0.0049	1.67
f.	0.610	0.0135	2.22

Wenn nun die Phosphate, die, wie schon erwähnt, die Hauptträger der H-Ionenausscheidung sind, ihren Dienst nicht erfüllen, so können die Magendrüsen zur Erhaltung der Neutralität dadurch beitragen, daß sie die Elimination der Wasserstoffionen übernehmen. Wirklich ist Hyperchlorhydrie und Phosphaturie zusammen beobachtet, und man kann nach dem geschilderten Zusammenhang auch die Phosphaturie dabei als primär betrachten. Infolge dieser Hyperchlorhydrie wird im Magen und im oberen Dünndarm eine stärkere Resorption des Kalkes stattfinden, und das in größeren Mengen resorbierte Ca ist der Niere bei ihrem Bedarf an Kationen wieder von Nutzen. Man kann also sagen, daß bei der Phosphaturie ein Circulus zustande kommt, der für die Erhaltung des Ionengleichgewichts von großer Bedeutung ist.

Seit langem ist bekannt, daß bei der Azidose mit der Bildung der starken Säuren (β -Oxybuttersäure, Acetessigsäure) eine Steigerung der Amoniakausfuhr auf Kosten des Harnstoffs auftritt. Man erkannte auch bald, daß die Ausscheidung des Ammoniaks mit der Oxybuttersäure nicht parallel läuft. Das ist aber auch nicht zu erwarten, wenn man bedenkt,

daß die vermehrte Bildung von NH_3 abhängig ist von dem Bestande an fixen Alkalien, daß sie ferner abhängt von der Fähigkeit der Niere, einen sauren Harn zu erzeugen. Diese ist individuell sehr verschieden und sehr inkonstant. Nicht alle Diabetiker mit Azidose machen den maximal sauren Harn. Auch ohne Alkali findet man bei Azidose amphotheren Harn. Die Vielfältigkeit der Nierenfunktion bedingt, daß der Harn nicht regelmäßig das Bild des intermediären Getriebes wiedergibt.

Es ist auffallend, daß es auch mit sehr großen Dosen Natr. bicarbon. oder Natr. citric. nicht gelingt, die NH_3-Ausscheidung, die doch als Schutzmaßregel des Körpers gegen Alkaliverlust aufgefaßt werden muß, aufzuheben. Wenn man eine Ausscheidung von 7,0 g NH_3 annimmt, eine Höhe, die auch bei starker Azidose selten erreicht wird, so müßte die äquivalente Menge Natr. bicarbon. = 35 g (wasserfrei) oder Natr. citric. = 35 g (wasserfrei) genügen, das NH_3 vollständig zu ersetzen. Wir wissen aber, daß sogar bei Normalen die NH_3-Bildung, die ca. 0,7 g pro die beträgt, durch Alkaligaben von dieser Größe nur etwa um 50—70 % herabzudrücken ist. Und es ist zu erwarten, daß die Menge Alkali, die der NH_3-Ausscheidung äquivalent ist (ca. 3,5 g), die NH_3-Bildung sicherlich nicht quantitativ herabdrückt. Da uns Versuche, die im Harn ausgeschiedene Ammoniakmenge durch als Bicarbonat oder Citrat in äquivalenten Mengen zugeführten Natronionen zu ersetzen, nicht bekannt sind, haben wir selbst einige Versuche gemacht.

1. Pat. G. ♀

Datum	Harnmenge	g N	g NH_3-N	$\frac{NH_3\text{-}N}{N} \times 100$	Bemerkungen
6. I.	630	7.42	0.387	5.20	
7. I.	610	9.37	0.606	6.45	
8. I.	400	6.60	0.431	6.54	
9. I.	698	11.60	0.795	6.85	
10. I.	618	9.69	0.486	5.01	3.0 g Natr. bicarb.
11. I.	605	9.45	0.246	2.61	„ „ „
12. I.	762	10.30	0.469	4.55	
13. I.	606	8.90	0.452	5.08	

Die durchschnittliche NH_3-N-Ausscheidung der vier ersten Versuchstage betrug 0,54, die 3,25 Natr. bicarbon. (wasserfrei) äquivalent sind. Am fünften und sechsten Tage wurden je 3 g dieses Salzes gegeben. Am ersten Tage trat kein nennenswertes Sinken der NH_3-Ausscheidung ein. Am zweiten Tage betrug der Abfall etwa 50 %. Da man wohl annehmen darf, daß diese kleine Menge Salz quantitativ resorbiert worden ist, so ist ersichtlich, daß ein Ersatz des NH_3 durch Na in äquivalenten Verhältnissen nicht eingetreten ist.

2. Pat. P.

Unstillbares Erbrechen bei Gravidität. Starke Azidose.

Datum	Harnmenge	g N	NH_3-N	$\frac{NH_3\text{-}N}{N} \times 100$	Titr. Azid.	Bemerkungen
7. I.	285	3.63	0.796	21.95	58.5	
8. I.	280	4.09	1.061	25.95	48.0	
9. I.	220	3.84	0.929	24.2	56.0	
10. I.	267	4.19	0.904	21.6	39.0	
11. I.	353	4.69	1.170	24.95	62.45	
12. I.	282	2.92	0.840	28.80	57.0	
13. I.	205	2.37	0.669	28.20	57.5	8.0 g Natr. citric.
14. I.	309	3.64	1.018	27.96	34.5	per clysma

Am 13. 1. wurden per clysma 8,0 g neutrales citronensaures Natrium eingeführt, von denen 6 g (wasserfrei), 1 g N äquivalent sind. Da bei dieser Patientin kleine Mengen Harn verloren gingen, so giebt nur der Quotient $\frac{NH_3\text{-}N}{N} \times 100$ wieder, daß eine Einwirkung auf die Amoniakbildung in diesem Falle überhaupt nicht stattgefunden hat.

3. Pat. R.

Rekonvalescenz nach Ikterus Katarrhalis.

Datum	Harnmenge	g N	$NH_3 = N$	$\frac{NH_3 = N}{N} \times 100$	Bemerkungen
21. X.	1230	8.40	0.515	6.71	
22. X.	1300	7.54	0.752	9.70	
23. X.	1530	13.39	0.631	4.72	3.5 g Natr. bicarb.
24. X.	930	6.92	0.310	4.47	3.5 g „ „

Am ersten Tage der Natrondarreichung trat neben einer geringen Steigerung der Diurese eine N-Ausschwemmung ein. Am zweiten Tage sinkt die NH_3-Ausscheidung auf etwa 50 %, wie im Falle G.

Außer der vermehrten Bildung von NH_3 bei der Azidose besteht noch ein Schutz für den Alkalibestand in der Azidität des Harns. Untersuchungen von Henderson und Spiro[9]) haben gezeigt, daß, wenn auch im Blut β-Oxybuttersäure und Acetessigsäure vollständig als Salze vorhanden waren, im starksauren Harn die β-Oxybuttersäure nur ungefähr mit einer Hälfte bis zwei Dritteln an Alkali gebunden ist.

Vermehrung des Harnkalks beim Diabetiker findet sich in der älteren Literatur wiederholt angegeben. Gerhard und Schlesinger[10]) gingen in ihren Versuchen über die Kalk- und Magnesia-Ausscheidung beim Diabetes melitus davon aus, daß möglicherweise die große Kalkausfuhr im Harne mit der Ausscheidung abnormer Säuren in Beziehung zu bringen sei und suchten festzustellen, inwieweit die Kalkausscheidung im Harn mit den Ammoniakwerten parallel laufe, die bekanntlich einen guten Maßstab für den Grad der Azidose abgeben.

Es ist klar, daß es sich um einen ziemlich hohen Grad von Azidose handeln muß, wenn der Organismus beide Hilfsquellen nebeneinander, sowohl das Ca als auch NH_4 in Anspruch nimmt. Aber daß dann beide bei Auftreten von großen Mengen β-Oxybuttersäure parallel steigen und bei Herabdrückung der Säurung durch Natr. bicarbon. wiederum parallel fallen, haben Gerhard und Schlesinger[11]) in ihren Versuchen eindeutig gezeigt.

Daß große Säuremengen, dem Organismus per os zugeführt, den Kalkwert des Harns steigen machen, ist für die Zuführung anorganischer Säuren durch Schetelig[11]) festgestellt, der nach Zufuhr von Acid. hydrochlor. unter sonst gleichen Bedingungen ein Ansteigen des CaO von 400 auf 500 mg pro die beobachtete. Und Gaethgens[12]) fand, daß nach Einbringen von 7 g Schwefelsäureanhydrit Kalk und Amoniakwerte des Harns gleichsinnig zunahmen. In den Versuchen von Rüdel[13]) an einem 3½ jährigen Mädchen stieg nach Darreichung von 3 ccm Acid. hydrochlor. dilut. der Kalkwert von 0,049 auf 0,059, beim Hunde nach 4,0 Acid. hydrochlor. concentr. von 0,033 auf 0,066 pro die.

Ein Versuch über das Verhältnis der Kalkausscheidung im Harn zu der in den Faeces ist von Gerhard und Schlesinger[11]) an einem Patienten, der an schwerem Diabetes litt, angestellt worden. Es wurden große Mengen von Acetessigsäure und β-Oxybuttersäure ausgeschieden. Der Versuch wurde in drei Perioden gemacht. In der ersten wurden 20 g Natr. bicarbon. gegeben, in der zweiten das Alkali weggelassen, in der dritten wieder gegeben. Die Kalkausfuhr war

	I.	II.	III.	
im Harn	2.204	6.444	2.693	CaO
in den Faeces . .	3.519	2.270	2.050	„

Die Angaben über die Kalkausfuhr beim Gesunden schwanken bei den verschiedenen Autoren zwischen 10 und 25 Prozent im Harn und 75—90 Prozent im Kot. Dies Verhältnis erleidet in der zweiten Periode des Versuches eine Umkehr. Und wir brauchen die Erklärungen dafür nicht in veränderten Resorptions- und Sekretionsverhältnissen im Dickdarm zu suchen, sondern können sie zwanglos mit dem Bestreben des Organismus, sein Ionengleichgewicht zu bewahren, finden. In der ersten und dritten Periode haben die Nieren infolge der Einführung von Natr. bicarbon genügend Alkali zur Verfügung, um die starken Säuren zu neutralisieren. In der zweiten Periode, in der kein Alkali von außen zugeführt wird, ist die Niere bestrebt, den Alkalibestand des Organismus zu erhalten.

Interessante und für das Ionengleichgewicht wichtige Versuche haben H. Robert und J. Parisot[14]) an Kaninchen gemacht, bei dem sie experimentelle Glycosurie hervorriefen. Sie stellten dabei Abnahme von Kalk im Skelett fest, die sich in Spotanfrakturen, Deformitäten, außergewöhnlicher Flexibilität der Knochen äußerte. Auch Gerhard und Schlesinger[11]) sahen in der angeführten Arbeit bei ihrem Diabetiker in der Azidose einen Verlust der Knochensubstanz an Calcium. Es geht daraus hervor, daß der Organismus, um den Bedarf der Niere an Kation zu decken, bei großer Verarmung an Alkali den im Skelett abgelagerten Kalk angreift. Dagegen zeigten Dubois und Stolte[15]), daß bei Alkalizufuhr der Körper Kalksalze retiniert.

Ein anderer Weg, dem Körper Alkali zu sparen, wird durch Veresterung der Schwefelsäure begangen. Wie erwähnt, wird das Sulfation an 2 Na-Ionen gebunden ausgeschieden. Ein kleinerer Teil der Schwefelsäure wird mit aromatischen Complexen verestert. Dieser Prozeß geht nach Baumann und Embden in der Leber vor sich. Es wird dabei eine Valenz durch ein Phenol ersetzt. Ginge diese Bindung quantitativ vor sich, so würden 50 % des Alkali, das für die Ausscheidung der Schwefelsäure nötig ist, dem Körper gespart werden. Das ist jedoch nicht der Fall, da nach Hammarsten[16]) nur ca. $^1/_{19}$ des Gesamtsulfats als Aetherschwefelsäure ausgeschieden wird.

Wir gingen nun in unseren Versuchen von dem Gesichtspunkt aus, durch Eingabe von Stoffen, die im Dünndarm Phenol abspalten, die Veresterung zu vermehren, die Valenzen der Anionen zu vermindern und zu beobachten, ob dabei die Ammoniakwerte fielen.*)

Erster Hund.

Datum	Harnmenge in ccm	g N	g NH_3-N	$\frac{NH_3\text{-}N}{N} \cdot 100$	Titr. Azidität	g Schwefelsäure		
						Gesamt-	Aether-	Sulfat-
25. I.	150	5.79	0.178	3.08	—			
26.	155	5.78	0.257	4.45	80	2.0530	0.2683	1.7847
28.	75	5.11	0.250	4.89	57			
27.	145	5.90	0.378	6.40	—			
29.	140	5.79	0.395	6.83	—	2.3952	0.1455	2.2497
30.	155	5.83	0.320	5.48	52			
Täglich 1.0 g Salol:								
31.	165	6.86	0.285	4.16	—			
1. II.	230	8.62	0.385	4.46	—	2.3134	1.2832	1.0302
2.	160	7.03	0.282	4.—	70			

*) Der Gesamtstickstoff wurde nach Kjeldahl, der Ammoniak nach Krüger-Reich bestimmt. Zur Bestimmung der Gesamtschwefelsäure (Neubauer-Huppert, Analyse des Harns) wurden 25 oder 50 ccm vorher filtrierten Harns auf das 2—3fache verdünnt, auf 100 ccm Flüssigkeit mit 5—10 ccm Salzsäure versetzt, bis nahe zum Sieden erhitzt und mit 8% Chlorbaryumlösung in geringem Ueberschuß ausgefällt. Die Flüssigkeit wurde einige Stunden auf dem Wasserbade, dann noch 24 Stunden in der Kälte stehen gelassen und nach Ausfällen des Baryumsulfats durch ein aschefreies Filter filtriert. Der Niederschlag wurde mit Alkohol gewaschen, unter 100° getrocknet; dann möglichst vollständig vom Filter getrennt und in einen Quarztiegel gebracht. Das Filter wurde

In diesem Versuch am ersten Hund stieg nach täglichen Gaben von 1,0 g Salol die dreitägige Ausscheidung der Aetherschwefelsäure von 0,1455 auf 1,2832 g, also von 6,5 auf 55,4 % der Gesamtschwefelsäure. Bemerkenswert ist in dem Versuch, daß nach dem Salol ein Eiweißzerfall eintrat, kenntlich an dem Steigen des Gesamt-N. Gleiche toxische Wirkung des Salols ist häufiger beobachtet. Kumagawa [17]) sah danach beim Hunde eine Steigerung des Eiweißzerfalls um 19 %.

Zweiter Hund.

Datum	Harnmenge in ccm	N	NH_3=N	$\frac{NH_3=N}{N} \cdot 100$	Azidität	Henderson	Schwefelsäure Gesamt-	Aether-	Sulfat-
25. II.	245	9.36	0.320	3.42	65.0				
26.	225	8.14	0.256	3.14	65.0		2.9651	0.0227	2.9424
27.	249	0.85	0.325	3.67	66.0				
				Täglich 10 Tropfen Kreosot carbon:					
28.	365	9.22	0.336	3.64	—				
29.	320	8.81	0.347	3.94	—		3.3517	1.0694	2.1823
1. III.	340	8.91	0.448	5.02	—				
7.	240	7.14	0.263	3.68	—				
8.	383	6.99	0.303	4.35	—				
9.	357	7.91	0.376	4.74	38.0				
10.	255	4.87	0.308	6.33	49.0		4.5931	0.3585	4.2346
11.	320	6.78	0.315	4.65	50.0				
12.	312	9.46	0.307	3.27	50.0				
				Täglich 1 Teelöffel Kreosot carbon:					
13.	395	7.10	0.400	5.64	34.0	—			
14.	316	7.76	0.377	4.88	43.0	—			
15.	340	7.64	0.523	6.82	41.0	90.44			
16.	350	9.70	0.426	4.39	43.5	53.73	5,8627	4.6462	1.2165
17.	372	7.83	0.540	6.89	41.5	63.98			
18.	296	10.51	0.557	5.30	45.9	68.08			
19.	290	7.26	0.448	6.18	25.6	20.88			
20.	329	6.65	0.318	4.80	45.5	57.90			
21.	336	6.74	0.328	4.87	37.0	48.38			
22.	400	8.22	0.394	4.78	40.0	63.04	6.4682	0.8538	5.6144
23.	372	8.04	0.398	4.94	40.0	75.88			
24.	332	7.76	0.360	4.65	45.0	59.49			
				Täglich 1 Teelöffel Kreosot carbon:					
25.	284	8.06	0.402	5.00	70.0	61.75			
26.	362	7.61	0.382	5.01	30.0	95.71	3.6994	3.0016	0.6978
27.	266	7.81	0.435	5.56	32.0	73.94			
28.	287	6.47	0.302	4.68	22.80	17.45			
29.	306	7.79	0.345	4.44	42.6	42.11	3.1360	0.8764	2.2596
30.	310	6.17	0.264	4.28	25.0	23.81			

an der Platinspirale weißgebrannt und zu dem Niederschlag in den Tiegel gebracht. Dieser wurde geglüht und nach dem Erkalten im Exsikkator gewogen.

Die Bestimmung der gepaarten Schwefelsäure wurde nach Salkowski vorgenommen:

50—100 ccm Harn wurden mit der gleichen Menge Barytmischung ausgefällt, welche aus 2 Volumen kaltgesättigter Barythydratlösung und 1 Volumen kaltgesättigter Chlorbaryumlösung bestand, vom Filtrat 50—100 ccm entsprechend 25—50 ccm Harn mit Salzsäure stark angesäuert und bis nahe zum Sieden erhitzt. Der Niederschlag wurde dann ebenso wie bei der Gesamtschwefelsäure behandelt. Die Menge der Sulfatschwefelsäure wurde aus der Differenz zwischen der Gesamt- und der Aetherschwefelsäure berechnet.

In den Versuchen am zweiten Hund wurde Kreosotum carbonicum gegeben. In der ersten Periode täglich 10 Tropfen. Danach trat ein Steigen der Aetherschwefelsäure von 0,0227 auf 1,0694 in 3 Tagen auf also eine Vermehrung von 0,766 % auf 32:88 % der Gesamtschwefelsäure. In der II. und III. Periode wurde ein Teelöffel Kreosot gegeben. In der II. stieg die Ausscheidung von 0,3585 in 6 Tagen auf 4,6462 in der gleichen Zeit, also von 7,81 % auf 79,23 %; in der III. Periode von 0,8538 in 6 Tagen auf 3,0016 in 3 Tagen, also von 13,2 % auf 81,14 % der Gesamtschwefelsäure.

Ein konstantes Sinken der Ammoniakausscheidung konnte in keiner Periode beobachtet werden. Ebensowenig in dem Selbstversuch, in dem dreimal täglich 20 Tropfen Kreosot genommen wurde.

Das ist garnicht verwunderlich, da man mit großen Gaben Alkali, die den Kreosotgaben äquivalent sind, den Ammoniak auch nicht zum Verschwinden bringt.

Selbstversuch.

Datum	Harnmenge in ccm	N	$NH_3 = N$	$\frac{NH_3 = N}{N} \cdot 100$	Henderson	
6. VIII.	1004	15.29	0.608	3.96	80.32	
7.	815	11.65	0.525	4.52	89.65	
8.	850	11.89	0.500	4.20	81.60	
9.	1015	13.22	0.605	4.56	34.51	täglich 3×20 Tropfen Kreosot carbon.
10.	825	12.13	0.681	5.62	143.78	
11.	840	13.93	0.598	4.30	92.30	
12.	940	14.12	0.672	4.78	86.48	
13.	860	13.02	0.645	4.95	82.56	
14.	890	13.—	0.788	6.05	75.83	
15.	870	13.34	0.680	5.10	50.46	

Und was für Alkaligaben hier in Betracht kommen, lehrt folgende Rechnung. Das Molekulargewicht von Kreosotum carbonicum beträgt 138, das des Ammonium 18. Es entsprechen also 138 Kreosotum carbonicum 18 Ammonium. Die von uns angewandten Mengen Kreosot betragen höchst 3—4 g pro die. Nehmen wir 5,0 g an, so müßte dieser Menge 0,65 g NH_4 entsprechen. Andererseits sind 0,65 g NH_4 äquivalent 3,5 g Natr. bicarb. Und wie aus den Versuchen (p. 10) ersichtlich, ist diese Menge Alkali ausreichend, um etwa 50 % des NH_3 zu ersetzen.

Daß aber durch Phenol abspaltende Stoffe dem Organismus Alkali gespart wird, auch wenn es nicht zu sichtbarer Verminderung der NH_4-Ausscheidung kommt, ist ohne Zweifel.

Nun ist es von großem Interesse für diese Frage, daß bei Diabetikern, wie Naunyn[18]) angibt, die Ausscheidung von Aetherschwefelsäure sehr gesteigert ist. Ob es sich hierbei um eine Schutzmaßregel des Körpers gegen Alkaliverlust handelt oder nur um eine Begleiterscheinung der Magendarmstörung beim Diabetes, muß noch durch weitere Versuche festgestellt werden.

Literatur-Verzeichnis.

1) Benecke: Botanische Zeitung 61—1893 S. 79.
2) Minkowski: Die Phosphaturie in von Leydens Handbuch der Ernährungstherapie 1903, II. Bd.
3) Lichtwitz: Kraus und Brugsch: Handbuch der Pathologie und Therapie innerer Krankheiten. (Im Druck.)
4) Sendtner: München. Med.-Wochenschr. 1888, 40.
5) Soetbeer: Archiv für klinische Medizin 1901, 72.
6) Tobler: Archiv für experimentelle Pathologie 1904, 52.
7) Henderson: In Huppert, Neubauer Analyse des Harns, 11 Aufl., 1910.
8) Moraczewski: Zentralblatt für innere Medizin.
9) Henderson und Spiro: Biochemische Zeitschr. 1908.
10) Gerhard und Schlesinger: Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie. XLII, 1.
11) Schetelig: Virchows Archiv LXXXII, 437, 1880.
12) Gaethgens: Zeitschrift für phys. Chemie. IV, 36, 1880.
13) Rüdel: Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie XXXIII, 79.
14) Robert und Parisot: Comptes rendues de séance de la société de biologie LXXIII, 536, 1912.
15) Dubois und Stolte: Jahrbuch für Kinderheilkunde, 77, 1913.
16) Hammarsten: Lehrbuch der physiologischen Chemie.
17) Kumagawa: Kobert, Lehrbuch der Intoxikotionen, II. Bd., 1906.
18) Naunyn: Diabetes melitus.

Lebenslauf.

Am 15. Juni 1887 wurde ich in Driburg i. Westf. als Sohn des Kaufmanns Liebmann Levy geboren. Die Reifeprüfung bestand ich 1907 am Gymnasium zu Detmold, das ärztliche Vorexamen 1910 in Münster i. Westf., das Staatsexamen 1913 in Göttingen. Seitdem bin ich Medizinalpraktikant an der Medizinischen Universitätspoliklinik in Göttingen.